

**УКРАЇНА**

(19) **UA** (11) **109269** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
G01N 33/53 (2006.01)
A61B 10/00

**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 00028	(72) Винахідник(и): Дубинська Галина Михайлівна (UA), Котелевська Тетяна Михайлівна (UA), Кайдашев Ігор Петрович (UA), Ізюмська Олена Михайлівна (UA), Коваль Тетяна Ігорівна (UA), Прийменко Наталія Олегівна (UA), Боднар Вадим Анатолійович (UA), Сизова Людмила Михайлівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 04.01.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.08.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.08.2016, Бюл.№ 16	(73) Власник(и): ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ", вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА НАСЛІДКІВ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ В У ОСІБ ІЗ РЕЦИДИВУЮЧИМ ПРОСТИМ ГЕРПЕСОМ**(57) Реферат:**

Спосіб прогнозування перебігу та наслідків гострого гепатиту В у осіб із рецидивуючим простим герпесом шляхом клініко-анамнестичного обстеження та дослідження в сироватці крові рівня показників клітинного та гуморального імунітету, а саме: лімфоцитів та їх субпопуляцій, імуноглобулінів класу А, М, G. При рецидивах простого герпесу протягом року 4 і більше визначають ознаки імунного дисбалансу в ремісію (в сироватці крові реєструються низькі CD3+, CD4+ та вміст IgM, підвищені CD8+, CD16+) та імуносупресії при рецидиві (пригнічення CD3+, CD4+, CD16+, CD20+, низький вміст IgM), у зв'язку з чим, при гострому гепатиті В, незалежно від наявності клініко-лабораторних ознак реактивації вірусу простого герпесу, формується група ризику затяжного та хронічного перебігу гепатиту.

UA 109269 U

Запропонований спосіб належить до галузі медицини, а саме до інфекційних хвороб, і призначається для прогнозування ризику розвитку затяжного перебігу та хронізації гострого гепатиту В (ГГВ) у осіб із рецидивуючим простим герпесом (ПГ).

Найважливішим напрямком вивчення проблеми гепатиту В (ГВ) є виділення серед хворих на ГГВ групи високого ризику розвитку хронічного гепатиту В (ХГВ).

З наукових джерел відомо, що частота хронізації при ГГВ коливається в межах від 5 до 15 %, а за даними окремих авторів сягає 20-30 % [Серов В.В. Факторы вируса и хозяина в развитии и прогрессировании хронических вирусных гепатитов В и С / В.В. Серов, Н.В. Вушуева, Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина // РЖГГК. - 2006. - №4. - С. 12-23; Ивашкин В.Г. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы / В.Г. Ивашкин, М.А. Морозова, М.В. Маевская, И.А. Соколова [и др.] // РЖГГК. - 2009. - № 1. - С. 4-15]. На формування прогресивного перебігу хвороби впливає низка факторів, серед яких, насамперед, виділяють порушення клітинного імунітету [Зайцев И.Л. Вирусный гепатит В у ВИЧ-инфицированных / И.Л. Зайцев // Сучасні інфекції. - 2005. - № 3-4. - С. 79-86].

Серед багаточисленних чинників, що безпосередньо впливають на імунну систему, заслуговують на особливу увагу герпесвіруси, зокрема вірус простого герпесу 1-2 типу (ВПГ 1-2), який найбільш розповсюджений в людській популяції. Численні дослідження доводять, що порушення імунної відповіді є провідною ланкою патогенезу рецидивуючого ПГ, а імунні зрушення виявляються як при рецидиві, так і в ремісії. З огляду на односпрямованість імунних реакцій при вірусних інфекціях, у разі поєднання ГГВ із рецидивуючим ПГ не виключене формування неадекватної імунної відповіді, що може позначитися на перебігу та наслідках гепатиту.

Відомими способами прогнозування перебігу та визначення факторів, що сприяють розвитку затяжних та хронічних форм ГВ є: спосіб прогнозування хронізації гострого гепатиту В [Пат. 66815 МПК G01N 33/00. Спосіб прогнозування хронізації гострого гепатиту В / Козько Володимир Миколайович (UA); Винокурова Ольга Миколаївна (UA); Соломенник Ганна Олегівна (UA); Заблоцька Світлана Іванівна (UA); Могиленець Олена Іванівна (UA); заявник та патентовласник: Харківський національний медичний університет. № u201104299; заявл. 08.04.2011; опубл. 25.01.2012, Бюл. №2]; спосіб прогнозування тривалої реконвалесценції та затяжного перебігу гострих вірусних гепатитів [Пат. 2012881 МПК G01N 33/48, G01N 33/53. Спосіб прогнозування тривалої реконвалесценції та затяжного перебігу гострих вірусних гепатитів / Мельник Григорій Вавильович (RU); Лебедев Василь Васильович (RU); заявник та патентовласник: Лебедев Василь Васильович. №5012779/14; заявл. 01.07.1991; опубл. 15.05.1994]; прогнозування прогресивного затяжного перебігу гострого гепатиту В [Фролов Л.В. Прогрессирующее затяжное течение острого гепатита В. Диагностика, прогнозирование, возможности терапии: автореф. дисс... на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.10 / Александр Владимирович Фролов. - СПб., 1991. - 16 с.].

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб прогнозування перебігу ГГВ, який полягає в дослідженні імунних реакцій із визначенням рівня основних регуляторних цитокінів у сироватці крові, а саме: ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-4. При низьких концентраціях як прозапальних, так і протизапальних цитокінів діагностують гіпореактивний тип і прогнозують затяжний варіант перебігу ГВ [Пат. 15844 МПК G01N 33/48. Спосіб прогнозування наслідків гострого гепатиту В / Малий Василь Пантелейович (UA); Лядова Тетяна Іванівна (UA); заявник та патентовласник: Харківська медична академія післядипломної освіти. - № u200600946; заявл. 02.02.2006; опубл. 17.07.2006, Бюл. №7].

Основними недоліками відомого способу є складність, яка полягає у значних фінансових затратах, неможливості широкого застосування в практичній охороні здоров'я та комплексного врахування впливу супутньої фонові патології на вираженість імунологічних змін.

Наявність вищезазначених недоліків не дозволяє своєчасно спрогнозувати й попередити розвиток хронізації ГГВ.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб прогнозування перебігу та наслідків ГГВ у осіб із рецидивуючим ПГ з урахуванням змін соматичного та імунного статусу з метою вчасної діагностики хронізації процесу.

Поставлена задача вирішується шляхом створення способу прогнозування перебігу та наслідків гострого гепатиту В у осіб із рецидивуючим простим герпесом шляхом клініко-анамнестичного обстеження та дослідження в сироватці крові рівня показників клітинного та гуморального імунітету, а саме: лімфоцитів та їх субпопуляцій, імуноглобулінів класу А, М, G, який відрізняється тим, що при рецидивах простого герпесу протягом року 4 і більше визначаються ознаки імунного дисбалансу в ремісію (в сироватці крові реєструються низькі CD3+, CD4+ та вміст IgM, підвищені CD8+, CD16+) та імуносупресії при рецидиві (пригнічення

CD3+, CD4+, CD16+, CD20+, низький вміст IgM), у зв'язку з чим, при гострому гепатиті В, незалежно від наявності клініко-лабораторних ознак реактивації вірусу простого герпесу, формується група ризику затяжного та хронічного перебігу гепатиту.

Запропонованим способом в умовах Полтавської обласної клінічної інфекційної лікарні обстежено 344 особи 102 хворих на ПГВ, 169 хворих із рецидивуючим ПГ, 73 практично здорових. Діагноз ГГВ установлювали на основі епідеміологічних, клініко-анамнестичних даних та підтверджували за наявності специфічних серологічних (HBsAg, HBeAg, анти-HBcor-IgM) і молекулярно-біологічних (ДНК HBV) маркерів. Наслідки ГГВ характеризували як одужання, залишкові явища (гепатомегалія, астеновегетативний синдром, затяжна реконвалесценція), постгепатитна гіпербілірубінемія, хронічний гепатит (фаза реплікації чи інтеграції). Діагноз ПГ установлювали на підставі клініко-анамнестичних даних, скарг, об'єктивного обстеження (типова везикулярна висипка з характерною динамікою висипних елементів, що поєднувалася з проявами інтоксикації, гарячкою, лімфаденопатією) та підтверджували визначенням специфічних антитіл класу IgM і IgG до ВПГ^{1/2} методом ІФЛ з виділенням у зіскрібку із місць уражень або секретів ДНК ВПГ^{1/2} методом ПЛР. Клінічні форми ВПГ^{1/2}-інфекції визначали як латентну, субклінічну та хронічну рецидивуючу.

Імунологічні дослідження проводили за стандартними методиками з визначенням основних показників клітинного та гуморального імунітету. Стан клітинної ланки імунітету оцінювали за загальною кількістю лейкоцитів, лімфоцитів та їх субпопуляцій: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, співвідношення CD4+/CD81 та CD3+/CD2 (Н шляхом імунофенотипування моноклональними антитілами з подальшим аналізом досліджуваних зразків на проточному цитофлюориметрі EPIX LX-MCL ("Beckman Coulter", США). Стан гуморальної ланки імунітету аналізували за вмістом імуноглобулінів класів А, М, G, які визначали за допомогою специфічних антиглобулінових кон'югатів методом ІФА.

Для з'ясування фону, який передусє ГГВ у осіб із рецидивуючим ПГ, проаналізували дані соматичного та імунного статусів осіб залежно від частоти рецидивів ПГ протягом року і порівнювали їх із показниками здорових людей. Поглиблене клінічне обстеження показало, що в 45,6 % обстежених із рецидивуючим ПГ мали місце хронічні соматичні захворювання, частота яких виявилася вищою в 3,3 разу, в порівнянні із здоровими особами (13,7 %, $p < 0,001$). У загальній структурі соматичних захворювань цих осіб достовірно частіше реєстрували ураження верхніх дихальних шляхів (42,6 %, $p < 0,001$), патологію шлунково-кишкового тракту (32,5 %, $p < 0,01$), сечостатевої системи (27,8 %, $p < 0,05$).

Аналіз імунних показників у осіб із рецидивуючим ПГ, проведений у ремісію, та при рецидиві ПГ показав, що серед них не було жодного з незміненими імунологічними параметрами. Ступінь вираженості імунних порушень залежав від частоти рецидивів ПГ. Так, у ремісію ПГ у осіб з частотою рецидивів 4 і більше протягом року виявляли зміни імунних показників, що свідчили про імунний дисбаланс і характеризувалися підвищеним вмістом CD8+, CD16+, ЦІК на фоні знижених показників CD3+, CD4+ та низького вмісту IgA та IgM й підтверджувалися наявністю прямих кореляційних зв'язків частоти рецидивів ПГ із CD8+ ($R = 0,660$, $p < 0,05$), CD16+ ($R = 0,539$, $p < 0,05$) і зворотних з IgA ($R = -0,590$, $p < 0,05$) та IgM ($R = -0,550$, $p < 0,1$). При рецидиві ПГ, у осіб з частотою рецидивів 4 і більше протягом року, закономірно виявляли зміни імунних показників, що свідчили про виражений імунний дисбаланс та пригнічення як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету: зниженою була кількість усіх субпопуляцій лімфоцитів - CD3 +, CD4+, CD16+, CD2CH та вміст IgM, а за даними кореляційного аналізу зникала більшість кореляційних зв'язків між частотою рецидивів ПГ та імунними параметрами за збереження сильних зворотних кореляційних зв'язків з CD16+ ($R = 0,740$, $p < 0,01$) та IgM ($R = -0,756$, $p < 0,01$).

Отже, обстеження людей із рецидивуючим ПГ показало, що в них при частоті рецидивів 4 і більше протягом року мають місце зміни соматичного та імунного статусів, що можуть виявитися несприятливим фоном при ГГВ.

ГГВ у осіб із частотою рецидивів ПГ 4 і більше протягом року характеризувався поліморфізмом клінічних проявів із переважанням астеновегетативного (100,0 %), диспептичного (100,0 %) та артралгічного (77,8 %) синдромів, довшою тривалістю основних клінічних симптомів жовтяничного періоду (астеновегетативного, артралгічного, гепатомегалії, спленомегалії); частіше реєструвався затяжний перебіг хвороби (44,4 %) та відбувалася хронізація гепатиту (37,5 %).

Таким чином, особи з частотою рецидивів ПГ 4 і більше протягом року, незалежно від наявності клініко-лабораторних ознак реактивації ВПГ/4 на фоні ТТВ, складають групу ризику затяжного та хронічного перебігу гепатиту, що обумовлює необхідність індивідуального підходу до диспансерного спостереження цієї категорії хворих: в періоді реконвалесценції через 6 та 12

місяців після виписки зі стаціонару необхідно визначати розширений спектр серологічних і молекулярно-біологічних маркерів ГВ із метою своєчасного виявлення хронізації.

- Позитивним ефектом запропонованого способу є прогнозування перебігу та рання діагностика віддалених наслідків ГВ, зокрема хронічного гепатиту, що є запорукою своєчасного
- 5 призначення лікування даній категорії хворих.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Спосіб прогнозування перебігу та наслідків гострого гепатиту В у осіб із рецидивуючим простим герпесом шляхом клініко-анамнестичного обстеження та дослідження в сироватці крові рівня показників клітинного та гуморального імунітету, а саме: лімфоцитів та їх субпопуляцій, імуноглобулінів класу А, М, G, який **відрізняється** тим, що при рецидивах простого герпесу протягом року 4 і більше визначають ознаки імунного дисбалансу в ремісію (в сироватці крові реєструються низькі CD3+, CD4+ та вміст IgM, підвищені CD8+, CD16+) та імуносупресії при рецидиві (пригнічення CD3+, CD4+, CD16+, CD20+, низький вміст IgM), у зв'язку з чим, при
- 15 гострому гепатиті В, незалежно від наявності клініко-лабораторних ознак реактивації вірусу простого герпесу, формується група ризику затяжного та хронічного перебігу гепатиту.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601